CAPÍTULO III

Beneficios humanos de la interacción con animales

DANIELA FIGUEROA P.

Antrozoología es el término que actualmente se utiliza para describir el estudio científico de la interacción entre animales y humanos, en 1991 se formó la Sociedad Internacional de Antrozoología (ISAZ) como una organización que apoya el estudio escolar y científico de esta interacción y los países participantes son Inglaterra, Canadá, República Checa, Suiza, Holanda y Estados Unidos. Esta especialidad tiene un carácter multidisciplinario y los investigadores tienen historias académicas muy diversas como zoólogos, veterinarios, etologistas, biólogos, médicos, sicólogos, filósofos, historiadores, antropólogos, arqueólogos, sociólogos y se dedican principalmente al estudio de las consecuencias médicas y sociales de la interacción humano-animal, historia y sociología de las interacciones humano-animal, actitudes humanas hacia los animales, conducta y bienestar de los animales de compañía, efectos de la domesticación sobre el comportamiento de las especies y los fundamentos de la terapia asistida por animales.

Esta relación entre los animales y los humanos ha sido estudiada debido a que han habido cambios en el ámbito del uso de los animales: como mascotas, en la investigación, conservación, ecoturismo, en los zoológicos, a nivel agropecuario, caza y medicina veterinaria; las personas han reexaminado y reevaluado sus relaciones con los animales y el mundo natural estimulando al crecimiento científico en esta nueva área.

Las mascotas y la terapia asistida

Estudios han confirmado que los animales mejoran la calidad de vida de las personas solas, con depresión, que están en las cárceles y de los enfermos, personas que de una u otra manera se encuentran desplazados de la sociedad, sin embargo las mascotas históricamente han sido usadas como una terapia complementaria y de una manera informal se puede ver en las casas desde la domesticación animal, donde las mascotas nos han traído confort, relajación y motivación a los miembros de la familia por siglos, manteniéndose en todos los tipos de sociedades humanas.

La terapia asistida por animales (*Animal-assisted therapy*) se define como la introducción de un animal en el entorno de un individuo o un grupo como medio de interacción con un propósito terapéutico, también es conocida como terapia facilitada por mascotas (*Pet-facilited therapy*) (Velde *et al*., 2005).

Es una modalidad terapéutica alternativa que puede ser usada para promover una mejor calidad de vida y beneficios positivos en la salud (Cole y Gawlinski, 2000 Johnson *et al*., 2002). Sus implicancias han sido identificadas en poblaciones particulares, como gente mayor (Comb, 2002; Graf, 1999; Hendy, 1987; Raina *et al*., 1999), comunidades retiradas o

individuos que pasan por una etapa de transición (Geisler, 2004; Sable, 1995), con sida (Siegel *et al*., 1999), en sicoterapia (Mason y Hagan, 1999; Hall y Malpus, 2000; Bardill y Hutchinson, 1997), en niños con necesidades especiales como: déficit atencional, autismo (Martin y Farnum, 2002), disturbios emocionales (Bardill y Hutchinson, 1997), desórdenes congénitos y dishabilidades físicas (Carmack *et al*., 1997; Counsell *et al*., 1997; Meregillano, 2004) y los programas de visitas animales han sido utilizados en una amplia variedad de sitios clínicos, como casas de cuidado por enfermeras (*nursing homes*), casas de reposo, centros de rehabilitación, centros de desarrollo, cuidado intensivo, centros siquiátricos y hospicios (Velde *et al*., 2005) con efectos predominantemente positivos, por ejemplo, en las casas de reposo han estado asociadas con una menor medicación con sicotrópicos y una disminución del 50% de los costos en el cuidado de la salud (Geisler, 2004).

Vormbrock y Grossberg (1988) demostraron que el hablar o acariciar a la mascota se acompaña de una disminución de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, más que con una conversación humana, esto también ocurre en niños (Friedman *et al*., 1983). Según Allen *et al*., 2002 los propietarios de mascotas tienen significantes beneficios no sólo mentales sino también cardiovasculares.

Las mascotas proveen compañía, afecto y estímulos sicosociales para las personas (Ryder, 1985) éstas pueden proporcionar consuelo y reducir los sentimientos de soledad (Rew, 2000) durante situaciones estresantes o adversas, los adolescentes sin hogar reconocen los beneficios terapéuticos de sus mascotas, los cuales son sus compañeros que proveen de amor incondicional (Rew, 2000).

Las mascotas pueden ser un valioso soporte para las personas con cáncer mamario, principalmente en el ámbito emocional siendo semejante a una relación humana, estas personas con cáncer parecen no afectarse a pesar de la presencia de una seria enfermedad (Mc Nicholas *et al*., 2001), debido al lazo fuerte que se desarrolla.

Las personas mayores experimentan felicidad y alegría (Hendy, 1987) gracias a sus mascotas, incrementando la socialización (Combs, 2002) y ayudando a superar la frecuente pasividad que existe en la vejez (Graf, 1999) al aumentar la actividad física. Raina *et al*. (1999) demostraron los beneficios que obtenían los propietarios de mascotas de la tercera edad al elevar sus niveles de actividades diarias, en el paseo diario, alimentación y preocupación que se le entrega a sus mascotas lo que se vio reflejado en su bienestar.

Las mascotas reducen la ansiedad y proveen un foco de atención externo, son una fuente de contacto físico, pueden disminuir la depresión mejorando así la salud mental y previniendo los desórdenes mentales (Jennings, 1997). Mason y Hagan (1999) hicieron un estudio de la apreciación global de varios sicoterapeutas respecto de la sicoterapia asistida con animales y concluyeron que es una técnica eficiente y efectiva que puede ser usada con un amplio rango de problemas clínicos, grupos de edades y diversos escenarios prácticos.

Se ha estudiado que ser el dueño de una mascota o su visita eleva los niveles de interacción social en la población con enfermedad siquiátrica severa que tienen una larga estadía en los centros de rehabilitación (Hall y Malpus, 2000); en adolescentes hospitalizados sirve como un catalizador para las interacciones y lo consideran como un componente del entorno, un amigo, un terapeuta (Bardill y Hutchinson, 1997).

La presencia de un perro aumenta las conductas sociales totales (Churchill *et al*., 1999) en pacientes veteranos con enfermedad de Alzheimer (Kongable *et al*., 1989) y los disturbios son una característica típica de esta enfermedad, estudios han demostrado una reducción significativa en las conductas de agitación durante la exposición corta de un perro en una unidad de cuidado especial de pacientes con Alzheimer (Churchill *et al*., 1999; Mc Cabe *et al*., 2002). Un perro terapeuta se puede usar como ayudante a otras intervenciones tranquilizadoras para personas con esta enfermedad (Churchill *et al*., 1999). También se ha estudiado que el consumo nutricional incrementa significativamente cuando un acuario con peces es introducido en la unidad especial, y el peso corporal de los individuos también incrementa significativamente sobre las 16 semanas, así requirieron menor suplementación nutricional, resultando en un cuidado de la salud con economía de costos (Edwards y Beck, 2002).

Estudios realizados en niños con desórdenes autistas, caracterizados por pérdida de la comunicación social y habilidades, indicaron que la interacción con perros puede tener beneficios específicos para esta población y sugiere que puede ser una apropiada forma de terapia (Martín y Farnum, 2002).

Se han usado perros para disminuir el estrés de los pacientes con lesión espinal, aumentar su autoestima y ayudarlos a expresar sus sentimientos, los perros proveen de estimulación sensorial al verlos, tocarlos y aprender acerca de ellos (Counsell *et al*., 1997).

Carmack (1998) demostró que el soporte social de los animales de compañía es una fuente relevante y legítima de ayuda para personas con desórdenes ortopédicos.

La hipoterapia se refiere al uso de los movimientos del caballo como una herramienta de tratamiento por los terapeutas físicos, ocupacionales y de lenguaje para individuos con deterioros direccionales, limitaciones funcionales e invalideces debido a trastornos neuro-musculoesqueléticos como la parálisis cerebral (Meregillano, 2004). A través de un guía y control apropiados se logra un mejoramiento postural, inhibición de los patrones de movimientos patológicos, facilitación de las reacciones automáticas normales y la promoción de las percepciones sensoriomotoras, es decir un mejoramiento de las habilidades motoras y sensoriales principalmente porque los niños están motivados y se tiene una cooperación satisfactoria por parte de ellos (Rieger, 1978).

Los perros de asistencia o de servicio, dentro de este grupo se incluyen a los perros de cualquier raza que prestan servicios y ayudan a personas con discapacidad física, sensorial o cognitiva. Aquí encontramos a los perros guía, perros escucha, perros de rescate, perros salvavidas, perros busca drogas o explosivos, perros pastores, perros de defensa, perros de caza, perros de trineo. Los perros de servicio pueden ser un gran beneficio desde el punto de vista costo-beneficio al incrementar la independencia de las personas con discapacidades (Allen y Bascovich, 1996) y además de su ayuda en las tareas diarias pueden servir como antídoto contra el aislamiento social, normalizando las interacciones sociales, traducido en una mayor reconocimiento a través de miradas amistosas, conversaciones y sonrisas, evitando que estas personas sean ignoradas o desviadas (Eddy *et al*., 1988; Mader *et al*., 1989).

Los beneficios de nuestras mascotas son variados, los que incluyen un mejoramiento físico, social, emocional y cognitivo; la terapia asistida o facilitada con

animales se utiliza como parte de un tratamiento integral y complementario (Meregillano, 2004) donde existen importantes aspectos a considerar como: las necesidades y susceptibilidades de los pacientes, políticas de control de infecciones (Khan y Farrag, 2000) y la futura pérdida del animal (Graf, 1999) antes de elegir el tipo de terapia o actividad a seguir y de iniciar un programa cuidadosamente evaluado y planeado que asegure ser efectivo y sin riesgos (Counsell *et al*., 1997). y sus implicancias han sido identificadas en poblaciones particulares, como gente mayor en casas de reposo, comunidades retiradas o individuos que pasan por una etapa de transición (Geisler, 2004; Sable, 1995).

Zoofármacos

Otro beneficio que se obtiene de los animales son los fármacos que se pueden extraer de ellos, los denominados zoofármacos, representando una porción de drogas importantes en la medicina moderna y se estudian incluso como ejemplo para imitarlos sintéticamente.

La investigación moderna de las fuentes animales comenzó en 1921 cuando se llamó a la diabetes "enfermedad del azúcar". El premio Nóbel ganado por el trabajo del cirujano canadiense Frederick Banting y su asistente Charles Best cuando descubrieron la insulina y su habilidad para bajar los niveles de azúcar. Se estima que, desde ese tiempo, la insulina – principalmente derivada del páncreas de cerdos y vacas – ha salvado la vida de aproximadamente 15 millones de personas con diabetes (Nazario, 2003).

A continuación, se nombran algunos de estos zoofármacos y también los péptidos (aún en estudio) que se utilizan para fabricarlos, sus acciones biológicas y como la especie humana se ve favorecida por ellos:

Ancrod y Batroxobina

Son dos derivados del veneno de la víbora de Malasia, *Agkistrodon rhodostoma*, potentes reductores del fibrinógeno plasmático. La Batroxobina es una enzima trombina-like que causa reducción selectiva del fibrinógeno en la sangre transformándolo en microcoágulos de fibrina rápidamente solubles, sin afectar el recuento plaquetario ni otros factores de la coagulación; reduce en forma significativa la viscosidad plasmática y la agregación eritrocitaria y los ensayos en pacientes con ictus isquémico son esperanzadores. El Ancrod agente antitrombótico que hidroliza el fibrinógeno y posee también actividad fibrinolítica, por liberación local del activador del plasminógeno tisular; estudios preliminares sugieren efecto beneficioso en el ictus isquémico con escasas complicaciones (*The Ancrod Stroke Study Investigators*, 1994), siendo una potencialmente efectiva y segura terapia cuando es administrada a los pacientes dentro de las primeras seis horas de ocurrido el infarto (Sherman, 2004). Junto con el efecto beneficioso del ancrod donde los pacientes muestran mayor probabilidad de recuperar sus facultades mentales y físicas se ha encontrado un mayor riesgo de hemorragia cerebral.

Apitoxin

Veneno de la abeja, *Apis mellifera* y ha sido confirmada su eficacia antinocioceptiva y antinflamatoria en modelos murinos con inflamación y artritis provocada experimentalmente (Kim *et al*., 2004), se utiliza en la terapia para aliviar dolores provocados por la inflamación de articulaciones por artritis o artrosis.

Ara-C

Citosina arabinosida, proveniente de la esponja caribeña, *Plakortis halichondrioides*, es usada actualmente como quimioterapia para leucemia y cáncer. Los endopéroxidos de este poliqueto (plakortides M y N) muestran una potente citotoxicidad en el cáncer humano y una fuerte actividad antimalárica contra el *Plasmidium falciparum* (de Sol Jiménez *et al*., 2003). Los neurólogos la utilizan en distintas dosis directamente en el cerebro para la leucoencefalopatía multifocal progresiva con ciertos efectos secundarios como mareos, fiebre y toxicidad en médula ósea (Merino, 2003)

Bloqueadores de canales iónicos

Estos son toxinas peptídicas purificadas de complejos venenos y su función es bloquear selectivamente canales de sodio, potasio, canales de calcio gatillados por voltaje y canales operados por receptores como el NMDA. Gracias al descubrimiento de estas toxinas peptídicas se ha aprendido mucho acerca de las subunidades que componen estos canales, su modo de activación e inactivación y la cascada de eventos regulados por el movimiento de iones a través de estos canales. Una buena fuente de inhibidores de canales iónicos han sido los venenos de arácnidos (arañas y escorpiones), antozoos (anémona de mar), moluscos (caracoles cono) y reptiles (serpientes) (Shalabi *et al*., 2004).

Provenientes de las arañas están: grammtoxinas, hanatoxina, SGTx, Protx, SNx-482 (Wang *et al*., 2004), GsMTx-4 (*Grammostola spatula*) (Suchyna *et al*., 2000), Phrixotoxin (de la tarántula chilena, *Phyxotrichus rosea*) que podrían utilizarse para tratamiento de infartos cardíacos y ciertos cánceres.

De los escorpiones: Pi1, Pi2, Imperatoxin A y Tetrapandins del escorpión africano *Pandinus imperator*; BmKIM proveniente del escorpión chino, *Buthus martensi*, que tiene propiedades antiepilépticas (He *et al*., 2003); Tc30 de *Tityus cambridgei*; Maurotoxin de *Scorpio maurus* (Castle *et al*., 2003) y Charybdotoxin de *Leiurus quinquestriatus hebraeus*; y como posible terapia para la disfunción peneana y el priapismo el Ts3 de *Tytus serrulatus* (Texeira *et al*., 2004).

De la anémona de mar el Anthopleurin-B (Wang *et al*., 2004) y de los caracoles cono, *Conos* sp. se extraen los conopéptidos como posibles futuras drogas para tratar enfermedades neurológicas (Livett *et al*., 2004).

Calcimar o Miacalcin

Drogas que se obtienen de la calcitonina extraída del Salmón coho que vienen en presentaciones inyectable o intranasal. Su uso se ha estudiado en mujeres postmenopáusicas (intranasal) y hombres con osteoporosis como también en la enfermedad de Pager, caracterizada por una remoción acelerada y desordenada del hueso lo que lleva a debilidad y dolor óseo. La calcitonina ha mostrado un incremento de la densidad y resistencia ósea disminuyendo la tasa de fracturas y el recambio y dolor óseo en pacientes con la enfermedad de Paget (Peichl *et al*., 2005).

Captopril

Es un inhibidor de la enzima convertidota de Angiotensina (IECA) que proviene de un péptido sintetizado por Cushman y Ondetti (1977) a partir del veneno de una víbora brasileña, cabeza de flecha, *Bothrops jaraca*, y su efecto es producir descenso en la presión arterial. Primer IECA activo por vía oral, que impide la conversión de angiotensina I en angiotensina II siendo un potente péptido vasoconstrictor y utilizado en la hipertensión arterial (Vásquez *et al*., 1998).

Cartílago de tiburón

El polvo desecado del cartílago de tiburón constituye un producto natural, al que se le atribuyen propiedades como suplemento nutricional, profilaxis y tratamiento de distintas enfermedades y especialmente en la terapia del cáncer. Sus acciones biológicas estudiadas han sido su acción antiangiogénica: al igual que el cartílago de bovino deteniendo o lentificando el crecimiento de los vasos que nutren y oxigenan al tumor, mediante factores antiangiogénicos purificados como el AE 941 o U-955, que tienen propiedades inhibitorias del factor de crecimiento endotelial vascular y de la matriz metaloproteinasa. Acción analgésica y antiinflamatoria, en Cuba se ha visto el alivio del dolor en pacientes con cáncer de próstata y mama con metástasis. Acción reguladora del crecimiento neural, se ha estudiado que el condroitin sulfato o dermatan sulfato aislado de la mucosa bovina incrementa selectivamente el crecimiento de las dendritas y promueven el crecimiento de los axones. Acción antimutagénica y activadora de la respuesta inmunológica, a través de protección de células sometidas a la acción del peróxido de hidrógeno y contra las lesiones del DNA. Acción antilipemiante se ha estudiado en conejos la reducción significativa del colesterol total y de las lesiones ateroescleróticas, por causa probablemente de la reducción de las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (Estévez *et al*., 2001).

Fármacos del cerdo

Es un suministro de sustancias vitales para la vida del hombre y una fuente actual de medicamentos como insulina, ACTH, hormonas tiroideas, heparina, hemoglobina y

surfactante. También se usa en xenotransplantes (de órganos y células) (Eventov-Friedman *et al*., 2005; Sun *et al*., 1992) aumentando notablemente la sobrevida de las personas.

Clorotoxina (cltx) o TM-601

Es un péptido proveniente del escorpión *Leiurus quinquestriatus* utilizado en el tratamiento de tumores cerebrales malignos llamados gliomas, responsables de dos tercios de los casos de cáncer cerebral. Marcador de origen neuroectodermal altamente específico para células de tumores malignos, pero no para el tejido normal. Se ha estudiado en modelos animales su actividad citolítica pudiendo tener potencial terapéutico para estos cánceres, mejorando la sobrevivencia de los pacientes siendo también una importante herramienta para la determinación de la extensión de estos tumores (Shen *et al*., 2005).

Desintegrinas

Representan una familia de polipéptidos liberados en el veneno de las serpientes Viperidae y Crotalidae (víboras y serpientes cascabel) que bloquean selectivamente la función de los receptores de integrinas (Calvete, 2005) siendo sus más potentes inhibidores (Marcinkiewicz, 2005). Se utilizan en la terapéutica para la prevención de la trombosis y el cáncer (Mc Lane *et al*., 2004).
- Bothrasperin es la primera desintegrina aislada del veneno de una especie de serpiente de Centro América, la serpiente terciopelo, *Bothrops Asper* que tiene una potente actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria, ligándose a las integrinas celulares tales como el receptor de la glicoproteína IIB/IIIA de las plaquetas (Pinto *et al*., 2003).
- Echistatin, Flavoridin, Bitistatin Y Albolabrin. Musial *et al*. (1990) estudiaron la pérdida de plaquetas durante el *bypass* cardiopulmonar (circulación extracorporeal simulada) y encontraron que estos péptidos bloquean la interacción fibrinógeno-plaqueta y la agregación plaquetaria. Concluyendo que significativamente inhiben la pérdida de beta-tromboglobulina de las plaquetas dentro del plasma circulante, protegiendo a las plaquetas y previniendo su adhesión a la superficie, inclusive su fragmentación bajo las condiciones de estrés constante que tiene el flujo sanguíneo.
- Eptifibatide Y Tirofiban han sido evaluados para la terapia del síndrome isquémico coronario agudo (Marcinkiewicz, 2005). Inicialmente se aislaron sustancias que contenían secuencias peptídicas provenientes del veneno de serpientes, denominadas desintegrinas pero éstas eran demasiado antigénicas para su uso clínico en humanos, por ende su estructura se ha usado como base para el desarrollo de péptidos sintéticos como el heptapéptido cíclico Eptifibatide (Integrelin™) que tiene propiedades antagonistas de los receptores de la glicoproteína IIB/IIIA facilitando la circulación de la sangre e inhibiendo la agregación plaquetaria, reduciendo el riesgo de infarto o muerte en muchos pacientes con angina inestable o con infartos de miocardio no-Q al usarlos en combinación con heparina o aspirina. Existiría un potencial riesgo de hemorragia y alto costo de fabricación (*The Pursuit investigators*, 1998).

- Rhodostomin Y Tigramin usadas juntas inhiben fuertemente la adhesión, migración e invasión de células tumorales y la destrucción ósea en el crecimiento tumoral en el cáncer mamario y prostático humano, siendo una terapia alternativa para metástasis ósea de células cancerígenas (Yang *et al*., 2005).

Epibatidina

Es un enantiómero alcaloide derivado de la piel de la rana venenosa ecuatoriana *Epipedobates tricolor* que recientemente ha sido investigado como un agente antinocioceptivo, que tiene una gran eficacia analgésica y una significante actividad en receptores ganglionares y uniones neuromusculares. Debido a sus fuertes efectos colaterales se sintetizó su análogo ABT-594 que tiene propiedades analgésicas potentes semejante a los opioides, pero 200 veces más potente y se utiliza para el dolor crónico, pero sin depresión del sistema respiratorio ni con dependencia física (Mac Pherson, 2000).

ET-743

Alcaloide aislado del tunicado marino, *Ecteinascidia turbinata*, que se encuentra en los océanos mediterráneos y caribeños. Esta molécula actúa ligándose al DNA de las células cancerígenas induciendo efectos citotóxicos e inhibiendo la replicación celular en varios tumores, pero recientemente se está evaluando en los sarcomas de tejido suaves, caracterizados por el crecimiento de células cancerígenas en los tejidos como músculo, tendones, tejido fibroso, grasa, sangre y vasos linfáticos, nervios o tejidos que circundan las articulaciones, siendo bien tolerado por los pacientes permitiéndoles recibir múltiples ciclos de tratamiento para controlar la enfermedad (Burton, 2002).

Exenatida

Es la forma sintética del péptido exendin-4 que tiene 39 aminoácidos, el exendin-4 natural, originariamente fue aislado de las secreciones salivales del monstruo de Gila, *Heloderma suspectum*, una variedad exótica de lagarto que come dos a cuatro veces al año. Este péptido circula después de que el animal muerde a su presa reduciendo su metabolismo entre comidas y mantiene el nivel de azúcar muy bajo cuando se alimenta. La exenatida tiene acciones antidiabéticas como mejoramiento de la secreción de insulina, supresión glucosa-dependiente de una secreción inapropiadamente alta de glucagón, enlentecimiento del vaciado gástrico (que puede estar paradójicamente acelerado en los humanos con diabetes), reducción del consumo de alimento, promoción de la neogénesis y proliferación de células β (Kolterman *et al*., 2005).

FSIP

Es un péptido insulinotrópico extraído de las secreciones de la piel de la rana *Agalychnis litodryas* (Mareanh *et al*., 2004b), también se han estudiado en otras especies como *Phyllomedusa trinitatis* (Marean *et al*., 2004a) y *Rana palustres*. Su incremento de la liberación insulínica merece evaluaciones adicionales como una clase nueva de secretagogos de insulina.

Garrapatas

Se extraen moléculas anticoagulantes de la garrapata *Ornithodoros moubata* que inhibe el Factor V de la hemostasis. (Arocha-Pinango *et al*., 1999) también se dice que de su saliva hay moléculas que suprimen la respuesta inmune pudiendo ser útiles para enfermedades en que el organismo se ataca a sí mismo como la artritis reumatoídea, esclerosis muscular o lupus.

Immotilin

Es una nueva proteína extraída de la lombriz de tierra *Metaphire peruana*, que instantáneamente inmoviliza y mata espermatozoides humanos y de otras especies de mamíferos sin afectar otras células, mostrando ser muy prometedor como agente antifertilizante no-invasivo. A diferencia de Lysenin que fue aislada del fluido celómico de la lombriz de tierra *Eisenia foetida*, con efectos inmovilizadotes y letales, en pocos minutos, sobre los espermatozoides de especies invertebradas y vertebradas incluyendo el humano, pero no tiene buenas expectativas debido a que destruye los eritrocitos de humanos, ratas y ovejas (Mukherjee, M. et al 2003).

De acuerdo a la medicina China las lombrices de tierra poseen efectos antipiréticos, antiespasmódicos, diuréticos, antihipertensivos, antialérgicos, antiasmáticos (Li *et al*., 1997) y espermatocidas (Mukherjee *et al*., 2003). Sus extractos son usados en varias mezclas y son prescritas para tratar cerca de 80 enfermedades, siendo *Pheretima sp* una de las especies más utilizada (Li *et al*., 1997).

NPS-1506 (Deulecemine)

Es una nueva clase de droga que inicialmente se extrajo de los venenos de escorpiones y arañas, ahora se sintetiza y es un antagonista del receptor NMDA previniendo el influjo excesivo de calcio durante la isquemia, estabiliza la química de la célula y minimiza la muerte celular. Es utilizado como neuroprotector para el tratamiento del infarto isquémico agudo, hemorrágico, trauma cerebral y depresión aguda. (Mueller *et al*., 2000).

Otros antagonistas del receptor NMDA que provienen de toxinas de arañas son los Arylalkylamine como ejemplo: Argiotoxin-636 (Arg-636), Joro spider toxin (JSTX-3),

Agatoxin 489 y 505 (Agel-489, Agel 505), Philanthotoxin-433 (PhTx 433) (Albensi *et al*., 2000).

Premarin

Zondek en 1930, observó que la orina de yegua preñada contenía cantidades mayores de estrógenos, obteniéndose de forma reproducible cantidad suficiente de material estrogénico por cada litro de orina. Se reporta la presencia de estriol en tejido placentario, hígado y riñones del caballo. A diferencia del estradiol y la estrona, el estriol es el más activo por vía oral. Los estrógenos se emplean para el control y diagnóstico del embarazo de alto riesgo, en la terapia sustitutiva para los estados de deficiencias: menopausia y postmenopausia, en afecciones y para la anticoncepción combinados con progestágenos. También son utilizados para el trata miento de neoplasias malignas de la próstata y de mamas en mujeres posmenopáusicas, así como en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y senil, y en el tratamiento de otras afecciones climatéricas del aparato genito-urinario y sistémicas, y en la inducción de la pubertad en hipogonadismo femenino, sólo o con otros medicamentos, sin llegar atener tantos efectos adversos como otros estrógenos más fuertes se ha utilizado como ungüento en el tratamiento de la vaginitis atrófica en la mujer resultando beneficiosa (Aguila *et al*., 1999).

Sanguijuelas

A partir de este anélido se han obtenido distintas sustancias con propiedades particulares que enumeraremos a continuación:

De la saliva de la sanguijuela *Hirundo medicinalis* se extrajeron compuestos como la Hirudina que es un inhibidor específico de la trombina y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria mediada por trombina, un estudio indicó que sus efectos anticoagulantes son superiores a la heparina en la prevención de Angina de pecho o infarto de miocardio lo que llevó al desarrollo de derivados semisintéticos como la Bivalirudina y una proteína recombinante equivalente, la r-hirudina o Lepirudina.

La Calina es una proteína que inhibe también la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La Destabilaza que inhibe la formación de trombos arteriales. También durante la mordida se libera un anestésico local que aún no ha sido aislado y un vasodilatador similar a la histamina que prologa la pequeña hemorragia. Otros compuestos que actúan a nivel del sistema hemostático son el Hementin proveniente de la saliva de *Haementeria officinalis* que junto con el Hementerin (*Haementeria depressa*) son directamente fibrinolíticos y Antistatin que afecta el complejo protrombinasa al igual que Ghilantens, que fueron aislados de las glándulas salivales de la sanguijuela amazónica, *Haementeria ghiliani*, son 5 proteínas con actividades anticoagulante y antimetastásica. La Hialuronidasa tiene un efecto antibacteriano sobre *Strepococcus* sp. y favorece el flujo

sanguíneo de las áreas afectadas porque facilita el rompimiento del ácido hialurónico, material de adhesión del tejido conectivo.

Se utilizan actualmente en el tratamiento de la congestión venosa en cirugías plásticas, reconstructivas y traumatológicas, previniendo la gangrena de los tejidos injertados o transplantados; para hematomas periorbitales, avulsión del cuero cabelludo, macroglosia severa, cirugía de mama y osteoartritis de rodilla (Vera *et al*., 2005).

Péptidos antimicrobianos (AMPs)

A continuación, se describirán los Péptidos Antimicrobianos que también tienen origen animal y tienen efectos beneficiosos para la salud de los humanos.

Estos péptidos son moléculas policatiónicas, endógenas y pequeñas que constituyen un ubicuo y significante componente de la inmunidad innata. Estos antibióticos naturales tienen una amplia actividad microbiana contra varias bacterias, hongos y virus envueltos. Debido a que la mayoría de los AMPs matan a las bacterias a través de disrupción física de las membranas celulares lo que puede prevenir que los microorganismos desarrollen resistencia contra estos agentes, ellos han sido explorados como posibles alternativas a los antibióticos convencionales (Zhang *et al*., 2000).

Desde el primer descubrimiento de las tioninas de las plantas en 1972 (Fernández de Caleya *et al*., 1972) y las cecropinas de los insectos (Steiner *et al*., 1981), cerca de 400 AMPs han sido identificados en bacterias, plantas, invertebrados y vertebrados. Estos péptidos parecen ser una antiguo pero efectivo componente de la defensa del hospedero y están siendo explorados como alternativas a los antimicrobianos actuales. La mayoría de los AMPs parecen matar a las bacterias a través de un mecanismo común que involucra directamente interacción electrostática con las membranas celulares microbianas cargadas negativamente, seguido por una disrupción física. A diferencia de la mayoría de los antibióticos tradicionales que actúan inhibiendo enzimas involucradas en la síntesis de paredes celulares, proteínas o DNA y usualmente tienen un simple o limitado tipo de moléculas blanco, las que pueden mutar fácilmente a través de las bacterias para ganar resistencia. Debido a que receptores específicos no están involucrados, AMPs son capaces de matar un amplio espectro de microorganismos sin desarrollo de resistencia (Zhang *et al*., 2000).

Más de una docena de distintos AMPs han sido identificados en cerdos, todos ellos adoptan diversas estructuras espaciales, son relativamente pequeños con un peso molecular de menos de 10kDa, pero son ampliamente efectivos contra varias especies de microorganismos. Por ejemplo:

- Protegrin 1, 2, 3, 4 y 5 provenientes de polimorfos nucleares neutrófilos (PMNs) y efectivos contra bacterias gram+, gram-, hongos y virus envueltos.
- ß-defensina 1 porcina, proveniente del epitelio y efectiva contra bacterias gram+ y gram-.
- NK-lysin (Saposina) proveniente de linfocitos T y células Natural Killer (NK) también actúa contra gram+ y gram- .

- PMAP-23 (Péptido antimicrobiano mielode porcino); PMAP-36; PMAP-37; (Catelicidinas) provenientes de PMNs y efectivos contra gram + y gram-.
- PR-39 y Prophenin-1 provenientes de PMNs y atacan bacterias gram-.
- Cecropin P1 fue el primer péptido porcino aislado del intestino delgado y ataca bacterias gram-.

Las defensinas también tienen actividad quimiotáctica para monocitos, linfocitos T y células dendríticas, inhiben la ligazón de la ACTH con sus receptores (corticoesteroides), suprime la actividad del patrón clásico del complemento, induce liberación de histamina desde las células mastocíticas y promueve la unión de lipoproteínas a la matriz vascular.

Cinco familias defensinas han sido reportadas en eucariotas provenientes de plantas, insectos y mamíferos. Defensinas mamiferianas son sintetizadas en las células mielodes de la médula ósea o en las células epiteliales de la mucosa, las alfa-defensinas son expresadas en gránulos que contienen leucocitos granulocíticos o células intestinales, mientras que las ß-defensinas son sintetizadas por el epitelio respiratorio, gastroentérico y del tracto urogenital, las que no contienen gránulos de almacenamiento (Zhang *et al*., 2000).

SMAP-29 es un potente antibacteriano y antifúngico proveniente de los leucocitos de oveja (Skerlavaj *et al*., 1999).

Las cecropinas (Cecropin B), son poderosos compuestos antimicrobianos presentes en la hemolinfa de los insectos y en el intestino del cerdo. Ellos son péptidos alfa-hélice, anfipáticos y fuertemente catiónicos con 35-39 residuos y son notablemente activas no sólo contra ciertas bacterias gram+ sino también contra gram-, en términos molares son 10 a 30 veces más activas que las defensinas y magaininas contra *Echerichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las cecropinas causan lisis instantánea de las células bacterianas mediante desintegración de su membrana citoplasmática (Vaara y Vaara, 1994).

Los péptidos catiónicos sintéticos o naturales podrían ser tóxicos para el uso en una terapia sistémica de una infección bacteriana, pero se pueden usar como agentes tópicos para infecciones cutáneas y para erradicación de patógenos de la superficie mucosa (Vaara y Vaara, 1994).

Estos péptidos se encuentran naturalmente en los venenos, también en la saliva, células blancas y membranas mucosas y han sido aislados de diferentes organismos como:

- Abejas:
  - *Apis mellifera* (Owen y Pfaff, 1995), *Apis florea* (Conlon *et al*., 2003): mellitin.

- Abejorros:
  - *Anterhynchium flavomarginatum micado*: eumenine mastoparan-AF (EMP_AF) (dos Santos Cabrera *et al*., 2004).
  - *Anoplius samariensis*: anoplin (Konno *et al*., 2001).

- Anfibios:
  La piel de los anuros (ranas y sapos) es un recurso rico de péptidos antimicrobianos,

importantes componentes de la defensa innata. Muchos péptidos bioactivos se almacenan en las glándulas granulares de la piel y son liberados como secreción en respuesta a estrés o injuria y para protegerse de microorganismos patógenos.
Existen distintas familias de ellos según su origen, como ejemplo tenemos:

- Bombins del género *Bombina*; Magainins (Zasloff, 1987) del género *Xenopus* sp; Buforins de *Bufo* sp; Dermaseptins de *Phyllomedusa* sp; Caerins de *Litora* sp.
- Maculatin 1.1 se extrae de *Litora genimaculata* (Niidome *et al*., 2004), Fallaxin de *Leptodactylus fallax*, Ocellatins de *Leptodactylus ocellatus*, Marinobufagin y Telocinobufagin del *Bufo rubescens*, Ascaphinas de *Ascaphus truei*, Hylaseptin P1 de *Hyla punctata* y las Aureinas de *Litora aurea* y *Litora raniformis* (Chen *et al*., 2005) que además tienen propiedades anticancerígenas.

Pero el mayor número de estos péptidos han sido aislados del género *Rana* sp clasificados en 14 familias según su similitud estructural:

- Brevinin-1, Esculentin 1 y 2 y Temporinas que han sido encontrados en ranas con origen eurasiático y norteamericano como la *Rana brevipoda porsa*, *Rana esculenta*, *Rana temporaria*, *Rana okinavana*, *Rana septentrionales*.
- Ranalexin, Ranatuerin 1 y 2 y Palustrin de ranas originarias de Norteamérica como la *Rana catesbiana* y la *Rana palustris*;
- Brevinin-2, Tigerinin, Japonicin, Nigrocin, MRP (mellitin-like) provenientes de ranas eurasiáticas como la *Rana pirica*, *Rana tiberina*, *Rana japonica*, *Rana nigromaculata*, *Rana tagoi* (Conlon *et al*., 2003), por nombrar algunas especies de las 250 que existen.
  Todos estos péptidos tienen espectros de acción distintos contra bacterias gram-, gram + y algunos contra hongos.

- Arañas:
  - araña lobo, *Lycosa carolinensis*: lycotoxin (Yan y Adams, 1998)
  - *Cupiennius salei*: cupiennin 1 (Kuhn-Nentwig *et al*., 2002)
  - araña lobo, *Oxyopes kitabensis*: oxyopinins (Corzo *et al*., 2002)
  - hemolinfa de tarántula, *Acanthoscurria gomesiana*: gomesin (Silva *et al*., 2000).

- Cangrejos:
  - cangrejo herradura japonés y americano: *Tachypleus tridentatus* y *Linulus polyphemus*: taquilepsina y polyphemusin (Miyata *et al*., 1989).

- Escorpiones:
  - *Pandinus imperator*: pandinis y scorpine, agente anti-malaria (Conde *et al*., 2000; Corzo *et al*., 2001).
  - hemolinfa de *Androctonus australis*: androctonin y buthinin (Ehret-Sabatier *et al*., 1996).

- *Hadrurus aztecus*: hadrurin (Torres-Larios, 2000).
- *Opistophtalmus carinatus*: opistoporin 1 y 2 (Moerman *et al*., 2002)
- *Parabuthus schlechteri*: parabutorin (Moerman *et al*., 2002)
- *Opisthacantus madagascariensis*: IsCT (Dai *et al*., 2001)
- *Leiurus quinquestriatus*: tipo-defensina (Cociancich *et al*., 1993).

- Hormigas:
  - hormiga saltadora, *Myrmecta pilosula*: pilosulin 1 (Wu *et al*., 1998)
  - *Pachycondila goeldii*: ponericins (Orivel *et al*., 2001).

- Peces:
  - branquias del pez rojo, *Chrysophrys major*: chrysophsin (Iijima *et al*., 2003).

Las toxinas de escorpión inhiben activamente el crecimiento de bacterias gram- y hongos a diferencia de mellitin y mastoparan que son más activos contra gram+ (Moerman *et al*., 2002).

Los péptidos antimicrobianos muestran bajos niveles de resistencia en el desarrollo in vitro e in vivo y también otras propiedades deseables como la habilidad para matar rápidamente al patógeno, amplio espectro de microorganismos incluyendo bacterias resistentes a drogas y hongos, protegen a los animales contra infecciones tópicas y sistémicas, tienen la capacidad de neutralizar endotoxinas y sinergizar con los antibióticos convencionales, lo que permite que dentro de la industria animal de alimentos tenga bastantes perspectivas futuras (Zhang *et al*., 2000).

Referencias seleccionadas

Aguila G., B.; Verdecia N., F.; Cue B., M. 1999. Estriol y sus derivados: Comportamiento de la tecnología en el mundo. Rev Cub Farm. 33(3): 195-200.

Albensi, B.C.; Alast, A.; Mueller, A.L. 2000. Long-term potentiation in the presence of NMDA receptor antagonist arylalkylamine spider toxins. Journal of neuroscience research. 62: 177-185.

Allen, K.; Blascovich, J. 1996. The value of service dogs for people with severe ambulatory disabilities. A randomized controlled trial. JAMA. 275(13):1001-6.

Allen, K.; Blascovich, J.; Mendes, W.B. 2002. Cardiovascular reactivity and the presence of pets, friends, and spouses: the truth about cats and dogs. Psychosom Med. 64(5):727-39.

Arocha-Pinango, C.L.; Marchi, R.; Carvajal, Z.; Guerrero, B. 1999. Invertebrate compounds actino on the hemostatic mechanism. Blood Coagul Fibrinolysis. 10(4):43-68.

Bardill, N.; Hutchinson, S. 1997. Animal-assisted therapy with hospitalized adolescents. Child Adolesc Psychiatr Nurs. 10(1):17-24.

Burton, A. 2002. Sea squirts assaults sarcomas. Lancet Oncol 2002 Nov; 3 (11): 648.

Calvete, J.J. 2005. Structure-function correlations of snake venoms disintegrins. Curr Pharm Des. 11(7):829-35.

Carmack, B.J. 1998. Companion animals: social support for orthopedic clients. Nurs Clin North Am. 33(4):701-11.

Chen, T. et al 2005 . Chen, T.; Scott, C.; Tang, L.; Zhou, M.; Shaw, C. 2005. The structural organization of aurein precursor cDNA from the skin secretion of the Australian green and golden bell frog, *Litora aurea*. Regul Pept 2005. 128(1):75-83.

Churchill, M.; Safaoui, J.; McCabe, B.W.; Baun, M.M. 1999. Using a therapy dog to alleviate the agitation and desocialization of people with Alzheimer's disease. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 37(4):16-22.

Cociancich, S.; Goyffon, M.; Bontems, F.; Bulet, P.; Bouet, F.; Menez, A.; Hoffmann, J. 1993. Purification and characterization of a scorpion defensin, a 4kDa antibacterial peptide presenting structural similarities with insect defensins and scorpion toxins. Biochem Biophys Res Commun. 194(1):17-22.

Cole, K.M.; Gawlinski, A. 2000. Animal-assisted therapy: the human-animal bond. AACN Clin Issues. 11(1):139-49.

Combs, A. 2002. Pet therapy and increased socialization among elderly clients. Ky Nurse. 50(4):15-6.

Conde, R.; Zamudio, F.Z.; Rodríguez, M.H.;Possani, L.D. 2000. Scorpine, an anti- malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. FEBS Lett. 471(2-3):165-8.

Conlon, J.M.; Sonnevend, A.; Patel, M.; Camasamudram, V.; Nowotny, N.; Zilahi, E.; Iwamuro, S.; Nielsen, P.F.; Pal, T. 2003. A melittin-related peptide from the skin of the Japanese frog, *Rana tagoi*, with antimicrobial and cytolytic properties. Biochem Biophys Res Commun.306(2):496-500.

Corzo, G.; Escoubas, P.; Villegas, E.; Barnham, K.J.; He, W.; Norton, R.S.; Nakajima, T. 2001. Characterization of unique amphipathic antimicrobial peptides from venom of the scorpion *Pandinus imperator*. Biochem. J. 359: 35-45.

Corzo, G.; Villegas, E.; Gomez-Lagunas, F.; Possani, L.D.; Belokoneva, O.S.; Nakajima, T. 2002. Oxyopinins, large amphipathic peptides isolated from the venom of the wolf spider *Oxyopes kitabensis* with cytolytic properties and positive insecticidal cooperativity with spider neurotoxins. J Biol Chem. 277(26):23627-37.

Costa-Neto, E.M. 2005. Animal-based medicines: biological prospection and the sustainable use of zootherapeutic resources. An Acad Bras Cienc. 77(1):33-43.

Counsell, C.M.; Abram, J.; Gilbert, M. 1997. Animal assisted therapy and the individual with spinal cord injury. SCI Nurs. 14(2):52-5.

Dai, L.; Yasuda, A.; Naoki, H.; Corzo, G.; Andriantsiferana, M.; Nakajima, T. 2001. IsCT, a novel cytotoxic linear peptide from scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. Biochem Biophys Res Commun. 286(4):820-5.

Del Sol Jiménez, M.; Garzón, S.P.; Rodríguez, A.D. 2003. Plakortides M and N, bioactive endoperoxides from the caribbean marine sponge *Plakortis halichondriodes*. J Nat Prod, 2003; 66(5): 655-661.

Dos Santos Cabrera, M.P.; de Souza, B.M.; Fontana, R.; Cono, K.; Palma, M.S.; de Azevedo, W.F Jr.; Neto, J.R. 2004. Conformation and lytic activity of eumenine mastoparan: a new antimicrobial peptide from wasp venom. J Pept Res. 64(3):95-103.

Eddy, J.; Hart, L.A.; Boltz, R.P. 1988. The effects of service dogs on social acknowledgments of people in wheelchairs. J Psychol. 122(1):39-45.

Edwards, N.E.; Beck, A.M. 2002. Animal-assisted therapy and Nutrition in Alzheimer's disease. West J Nurs Res. 24(6):697-712.

Ehret-Sabatier, L.; Loew, D.; Goyffon, M.; Fehlbaum, P.; Hoffmann, J.A.; van Dorsselaer, A.; Bulet, P. 1996. Characterization of novel cysteine-rich antimicrobial peptides from scorpion blood. J Biol Chem. 271(47):29537-44.

Estévez B., M.; Ortega M., R.; de Jongh D., L.; Campos P., R. 2001. Cartílago de tiburón: acciones biológicas, empleo y perspectivas. Rev Cubana Invest Biomed. 20(3):213-22.

Eventov-Friedman, S.; Katchman, H.; Shezen, E.; Aronovich, A.; Tchorsh, D.; Dekel, B.; Freud, E.; Reisner, Y. 2005. Proc Natl Acad Sci USA.102(8):2928-33.

Fernández de Caleya, R.; Gonzalez-Pasqual, B.; García-Olmedo, F.; Carbonero, P. 1972. Susceptibility of phytopathogenic bacteria to wheat purothionins in vitro. Appl Microbiol. 23:998-00.

Friedmann, E.; Katcher, A.H.; Thomas, S.A.; Lynch, J.J.; Messent, P.R. 1983. Social interaction and blood pressure. Influence of animal companions. J Nerv Ment Dis. 171(8):461-5.

Geisler, A.M. 2004. Companion animals in palliative care: stories from the bedside. Am J Hosp Palliat Care. 21(4):285-8.

Graf S. 1999. [The elderly and their pets. Supportive and problematic aspects and implications for care. A descriptive study]. Pflege. Apr;12(2):101-11.

Hall, P.L.; Malpus, Z. 2000. Pets as therapy: effects on social interaction in long-stay psychiatry. Br J Nurs. 9(21):2220-5.

He, X.; Peng, F.; Zhang, J.; Li, W.; Zeng, X.; Liu, H. 2003. Inhibitory effects of recombinant neurotoxin BmKIM on seizures induced by pentylenetetrazol in rats. Chin Med J (Engl). 116(12):1898-903.

He, X.; Peng, F.; Zhang, J.; Li, W.; Zeng, X.; Liu, H. 2003. Inhibitory effects of recombinant neurotoxin BmK IM on seizures induced by pentylenetetrazol in Rats. Chin Med J (Engl). Dec;116(12):1898-903.

Hendy, H.M. 1987. Effects of pet and/or people visits on nursing home residents. Int J Aging Hum Dev.;25(4):279-91.

Hooker, S.D.; Freeman, L.H.; Stewart, P. 2002. Pet therapy research: a historical review. Holist Nurs Pract. 16(5):17-23.

Iijima, N.; Tanimoto, N.; Emoto, Y.; Morita, Y.; Uematsu, K.; Murakami, T.; Nakai, T. 2003. Purification and characterization of three isoforms of chrysophsin, a novel antimicrobial peptide in the gills of the red sea bream, Chrysophrys major. Eur J Biochem. 270(4):675-86.

Jennings, L.B. 1997. Potential benefits of pet ownership in health promotion. J Holist Nurs. Dec;15(4):358-72.

Johnson, R.A.; Odendaal, J.S.; Meadows, R.L. 2002. Animal-assisted interventions research: issues and answers. West J Nurs Res. 24(4):422-40.

Khan, M.A.; Farrag, N. 2000. Animal-assisted activity and infection control implications in a healthcare setting. J Hosp Infect. 46(1):4-11.

Kim, H.W.; Kwon, Y.B.; Ham, T.W.; Roh, D.H.; Yoon, S.Y.; Kang, S.Y.; Yang, I.S.; Han, H.J.; Lee, H.J.; Beitz, A.J.; Lee, J.H. 2004. General pharmacological profiles of bee venoms and it water soluble fractions in rodents models. J Vet Sci.; 5 (4): 309-18.

Kolterman, O.G.; Kim, D.D.; Shen, L.; Ruggles, J.A.; Nielsen, L.L.; Fineman M. S.; Baron, A. D. 2005. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm. 62(2): 173-81.

Kongable, L.G.; Buckwalter, K.C.; Stolley, J.M. 1989. The effects of pet therapy on the social behavior of institutionalized Alzheimer's clients. Arch Psychiatr Nurs. 3(4):191-8.

Konno, K.; Hisada, M.; Fontana, R.; Lorenzi, C.C.; Naoki, H.; Itagaki, Y.; Miwa, A.; Hawai, N.; Nakata, Y.; Yasuhara, T.; Ruggiero Neto, J.; de Azevedo, W.F Jr.; Palma, M.S.; Nakajima, T. 2001. Anoplin, a novel antimicrobial peptide from the venom of the solitary wasp *Anoplius samariensis*. 1550(1):70-80.

Kuhn-Nentwig, L.; Muller, J.; Schaller, J.; Walz, A.; Dathe, M.; Nentwig, W. 2002. Cupiennin 1, a new family of highly basic antimicrobial peptides in the venom of the spider Cupiennius salei (Ctenidae). J Biol Chem. Mar 29;277(13):11208-16.

Li, L.; Li, X.; Gan, M.; Yu, Z. 1997. Comparison on pharmacological functions of pheretima. Zhong Yao Cai. Jul;20(7):361-3.

Livett, B.G.; Gayler, K.R.; Khalil, Z. 2004. Drugs from the sea: conopeptides as potential therapeutics. Curr Med Chem. 11(3): 1715-23.

MacPherson R.D. 2000. The pharmacological basis of contemporary pain management. Pharmacol Ther. 88(2): 163-85.

Mader, B.; Hart, L.A.; Bergin, B. 1989. Social acknowledegments for children with disabilities: effects of service dogs. Child Dev. 60(6):1529-34.

Marcinkiewicz, C. 2005. Functional characteristic of snake venos disintegrins: potencial therapeutic implication. Curr Pharm Des. 2005; 11(7):815-27.

Marenah, L.; McClean, S.; Flatt, P.R.; Orr, D.F.; Shaw, C.; Abdel-Wahab, Y.H. 2004. Novel insulin-releasing peptides in the skin of *Phyllomedus trinitatis* frog include 28 amino acid peptide from dermaseptin BIV precursor. Pancreas. 29(2):110-5.

Marenah, L.; Shaw, C.; Orr, D.F.; McClean, S.; Flatt, P.R.; Abdel-Wahab, Y.H. 2004. Isolation and characterisation of an unexpected class of insulinotropic peptides in the skin of the frog *Agalychnis litodryas*. Regul Pept. 120(1-3):33-8.

Martin, F.; Farnum, J. 2002. Animal-assisted therapy for children with pervasive developmental disorders. West J Nurs Res. 24(6):657-70.

Mason, M.S.; Hagan, C.B. 1999. Pet-assisted psychotherapy. Psychol Rep. 84(3 Pt 2):1235-45.

Mc Lane, M.A.; Sánchez, E.E.; Wong, A.; Paquette-Sraub, C.; Perez, J.C. 2004. Disintegrins. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 4(4):327-55.

McCabe, B.W.; Baun, M.M.; Speich, D.; Agrawal, S. 2002. Resident dog in the Alzheimer's special care unit. West J Nurs Res. 24(6):684-96.

McNicholas, J.; Collis, G.M. 2000. Dogs as catalysts for social interactions: robustness of the effect. Br J Psychol. 91 (Pt 1):61-70.

Meregillano, G. 2004. Hippotherapy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 15(4):843-54, vii.

Merino. 2003. La leucoencefalopatía multifocal progresiva. 2003 Project inform. INC.

Miyata, T.; Tokunaga, F.; Yoneya, T.; Yoshikawa, K.; Iwanaga, S.; Niwa, M.; Takao, T.; Shimonishi Y. 1989. Antimicrobial peptides, isolated from horseshoe crab hemocytes, tachyplesin II, and polyphemusins I and II: chemical structures and biological activity. J Biochem (Tokyo). 106(4):663-8.

Moerman, L.; Bosteels, W.; Noppe, W.; Willems, J.; Clynen, E.; Schoofs, L.; Thevissen, K.; Tytgat, J.; Van Eldere, J.; van der Walt, J.; Verdonck, F. 2002. Antibacterial and antifungal properties of α-helical, cationic peptides in the venom of scorpions from Southern Africa. Eur. J. Biochem. 269: 4799–4810.

Mueller, A. L.; Artman, L. D. ; Balandrin, M. F. ; Brady, E. ; Chien, Y. ; DelMar, E. G. ; George, K.; Kierstead, A.; Marrito, T.B; Moe, S.T.; Newman, M.K.; Raszkiewicz, J.L.; Sanguinetti, E.L.; van Wagenen, B.C.; Wells, D. 2000. NPS 1506, a novel NMDA receptor antagonist and neuroprotector. Neuroprotectives agents. Annals of the New York Academia of Sciences. 890: 450-457.

Mukherjee, M.; Datta, M., Biswas, S.; Pal, A.K.; Malakar, D.; Bhattacharyya, A.K.; Bhattacharya, S.; Kobayashi, H. 2003. Immotilin, a novel sperm immobilizing protein. Fertil Steril. 79 Suppl 3:1673-5.

Musial, J.; Niewiarowski, S.; Rucinski, B.; Stewart, G.J; Cook, .J.; Williams, J.A.; Edmundo, L.H. Jr. 1990. Inhibition of platelet adhesión to surface of extracorporeal circuits by disintegrins. RGD-containing peptides from viper venoms. Circulation. 82(1):261-73.

Nazario, B. 2003. Wonder Drugs Using Pharmazooticals. http://my.webmd.com/content/article/78/95687.htm.

Niidome, T.; Kobayashi, K.; Arakawa, H.; Hatakeyama, T.; Aoyagi, H. 2004. Structure-activity relationship of an antibacterial peptide, maculatin 1.1, from the skin glands of the tree frog, *Litora genimaculata.* J Pept Sci. 2004. 10(7):414-22.

Ondetti, M.A.; Rubin, B.; Cushman, D.W. 1977. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: new class of ovally active antihypertensive agents. Science. 196:441-4.

Orivel, J.; Redeker, V.; Le Caer, J.P.; Krier, F.; Revol-Junelles, A.M.; Longeon, A.; Chaffotte, A.; Dejean, A.; Rossier, J. 2001. Ponericins, new antibacterial and insecticidal peptides from the venom of the ant *Pachycondyla goeldii*. J Biol Chem. 276(21):17823-9.

Owen, M.D.; Pfaff, L.A. 1995. Melittin synthesis in the venom system of the honey bee (*Apis mellifera L.*). Toxicon. 33(9):1181-8.

Peichl, P.; Marteau, R.; Griesmacher, A.; Kumpan, W.; Schedl, R. ; Prosquil, E.; Fasol, P.; Broll, H. 2005. Salmon calcitonin spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty. J Bone Miner Metab. 23(3): 243-52.

Pinto, A.; Angulo, Y.; Jiménez, R.; Lomonte, B. 2003. Isolation of bothrasperin, a disintegrin with potent platelet aggregation inhibitory activity, from the venos of snake *Bothrops Asper*. Rev Biol Trop. 51(1): 253-9.

Raina, P.; Waltner-Toews, D.; Bonnett, B.; Woodward, C.; Abernathy, T. 1999. Influence of companion animals on the physical and psychological health of older people: an analysis of a one-year longitudinal study. J Am Geriatr Soc. 47(3):323-9.

Rew, L. 2000. Friends and pets as companions: strategies for coping with loneliness among homeless youth. J Child Adolesc Psychiatr Nurs. 13(3):125-32.

Rieger, C. 1978. [Scientific fundamentals of hippo- and riding therapy - a compilation of study results (author's transl)]. Rehabilitation (Stuttg). 17(1):15-9.

Ryder, E.L. 1985. Pets and the elderly. A social work perspective. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 15(2):333-43.

Sable, P. 1995. Pets, attachment, and well-being across the life cycle. Soc Work. 40(3):334-41.

Shalabi, A.; Zamudio, F.; Wu, X.; Scaloni, A.; Possani, L.D.; Villereal, M.L. 2004. Tetrapandins, a new class of scorpion toxins that specifically inhibit store-operated calcium entry in human embryonic kidney-293 cells. J Biol Chem. 279(2):1040-9.

Shen, S.; Khazaeli, M.B.; Gillespie, G.Y.; Alvarez, V.L. 2005. Radiation dosimetry of 131I-chlorotoxin for targeted radiotherapy in glioma-bearing mice. J Neurooncol. 71(2):113-9.

Sherman, D.G. Antithrombotic and hypofibrinogenic therapy in acute ischemic stroke: what is the next step?. Cerebrovasc Dis. 2004; 17 Suppl 1:138-43.

Siegel, J.M.; Angulo, F.J.; Detels, R.; Wesch, J.; Mullen, A. 1999. AIDS diagnosis and depression in the Multicenter AIDS Cohort Study: the ameliorating impact of pet ownership. AIDS Care. 11(2):157-70.

Silva, P.I Jr.; Daffre, S.; Bulet, P. 2000. Isolation and characterization of gomesin, an 18-residue cysteine-rich defense peptide from the spider *Acanthoscurria gomesiana* hemocytes with sequence similarities to horseshoe crab antimicrobial peptides of the tachyplesin family. J Biol Chem. 275(43):33464-70.

Skerlavaj, B.; Benincasa, M.; Risso, A.; Zanetti, M.; Gennaro, R. 1999. SMAP-29: a potent antibacterial and antifungal peptide from sheep leukocytes. FEBS Lett. 463(1-2):58-62.

Steiner, H.; Hultmark, D.; Engstrom, A.; Bennich, H.; Boman, H.G. 1981. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. Nature. 292:246-8

Suchyna, T.M.; Johnson, J.H.; Hamer K.; Leykam, J.F.; Gage, D.A.;Clemo, H.F.; Baumgarten, C.M.; Sachs, F. 2000. Identification of peptide toxin from Grammostola spatula spider venom that blocks cation-selective strech-activated channels. J Gen Physiol. 115(5): 583-98.

Sun, A.M.; Vacek, I.; Sun, Y.L.; Ma, X.; Zhou, D. 1992. In vitro and in vivo evaluation of microencapsulated porcine islets. ASAIO J. 38(2):125-7.

Texeira, C.E.; de Oliveira, J.F.; Baracat, J.S.; Priviero, F.B.; Okuyama, C.E.; Rodrigues Netto, N.Jr.; Fregonesi, A.; Antunes, E.; De Nucci, G. 2004. Nitric oxide release from human corpus cavernosum induced by a purified scorpion toxin. Urology. 63(1): 184-9.

The Ancrod Stroke Study Investigators. 1994. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. Stroke. 25: 1755-59.

The Pursuit investigators. 1998. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in instable angina: receptor supresión using integrelin therapy. N Engl J Med. 339(7): 436-43.

Torres-Larios, A.; G.B. Gurrola, F.Z. Zamudio and L.D. Possani. 2000. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. Eur. J. Biochem. 267: 5023-31.

Vázquez V., A.; Álvarez, N.M.C.; Vázquez C., A.; Milián P., A. 1998. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Cubana Farm. 32(3):204-10.

Vera, K.; Blu F., A.; Torres H., M. 2005. Sanguijuelas, parásitos presentes ayer y hoy. Rev Chil Infect. 22(11):32-37.

Vormbrock, J.K.; Grossberg, J.M. 1988. Cardiovascular effects of human-pet dog interactions. J Behav Med. 11(5):509-17.

Wang, J.M.; Roh, S.H.; Kim, S.; Lee, C.W.; Kim, J.I.; Swartz, K.J. 2004. Molecular surface of tarantula toxins interacting with voltage sensors in K(v) cjannels. J Gen Physiol. 123(4):455-67.

Wu, Q.X.; King, M.A.; Donovan, G.R.; Alewood, D.; Alewood, P.; Sawyer, W.H.; Baldo, B.A. 1998. Cytotoxicity of pilosulin 1, a peptide from the venom of the jumper ant *Myrmecia pilosula*. Biochim Biophys Acta. 1425(1):74-80.

Yan L, Adams ME. 1998. Lycotoxins, antimicrobial peptides from venom of the wolf spider *Lycosa carolinensis*. J Biol Chem.273(4):2059-66.

Yang, R.S.; Tang, C.H.; Chuang, W.J.; Huang, T.H.; Peng, H.C.; Huang, T.F.; Fu, W.M. 2005. Inhibition of tumor formation by snake venoms disintegrin. Toxicon. 45(5):661-9.

Zasloff, M. 1987. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. Proc Natl Acad Sci U S A. ;84(15):5449-53.

Zhang, G.; Ross, C.R.; Blecha, F. 2000. Porcine antimicrobial peptides: new prospects for ancient molecules of host defense. Vet Res.31(3):277-96.

Zondek, B. 1930. Isolation if oestrogens from mare. Klim Wschr 9:2285.